

University of Groningen

Molecular imaging to guide clinical decisions on targeted treatment of solid tumors

Oosting-Lenstra, Sjoukje Femmy

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2014

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Oosting-Lenstra, S. F. (2014). *Molecular imaging to guide clinical decisions on targeted treatment of solid tumors*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 10

Samenvatting

(Summary in Dutch)

De afgelopen 10 jaar zijn doelgerichte behandelingen sterk in opkomst binnen de oncologie. Deze ontwikkeling is gedreven door toenemende kennis van inter- en intracellulaire signaleringsroutes. Kleine moleculen (small molecules) en antilichamen die essentiële onderdelen in een signaleringsroute blokkeren kunnen een tumorrespons induceren in subgroepen van kankerpatiënten. Het is een enorme uitdaging om de patiënten te selecteren die de grootste kans hebben om van doelgerichte therapie te profiteren. Het doel van dit proefschrift is om de potentiële rol van moleculaire beeldvorming met positron emissie tomografie (PET) te onderzoeken als biomarker om klinische beslissingen te sturen ten aanzien van doelgerichte behandeling, in het bijzonder bij gastrointestinale tumoren (GIST) en sterk gevasculariseerde tumoren. Hiervoor is de klinische waarde bepaald van een vroege verandering in het suikermetabolisme in GIST, gemeten met ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET bij patiënten die een behandeling startten met imatinib. Tevens is moleculaire beeldvorming met radioactief gelabeld bevacizumab door ontwikkeld van het laboratorium naar de kliniek in kleine, veel informatie genererende studies. Zo levert dit proefschrift een bijdrage aan de ontwikkeling van een potentiële predictieve biomarker voor angiogenese remmers en mammalian target of rapamycin (mTOR) remmers, en een potentiële prognostische biomarker voor progressie van ziekte manifestaties bij de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL).

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gepresenteerd van de voortgang van de ontwikkeling van biomarkers voor solide tumoren. Prognostische biomarkers geven informatie over de uitkomst van de ziekte onafhankelijk van de behandeling die de patiënt krijgt. Een predictieve marker geeft informatie over het effect van een therapeutische interventie. Een biomarker kan zowel prognostische als predictieve waarde hebben, en een predictieve biomarker kan het aangrijpingspunt van de behandeling zijn. Expressie of mutatie van verschillende genen, die allen een essentiële rol spelen in de initiatie en progressie van ziekte, zijn bewezen relevante prognostische en/of predictieve biomarkers, zoals oestrogeenreceptorexpressie, progesteronreceptorexpressie en overexpressie van de humane epitheliale groeifactorreceptor bij borstkanker, het Philadelphia chromosoom bij chronische myeloïde leukemie, de c-KIT mutaties bij GIST en epidermale groeifactorreceptor-1 mutaties bij niet-kleincellige longkanker. Identificatie en validatie van nieuwe predictieve biomarkers verloopt relatief traag omdat in de meeste tumoren een hele serie veranderingen heeft plaatsgevonden in plaats van een enkele mutatie die verantwoordelijk is voor het gedrag van een tumor. Er is een graderingsstelsel en er zijn richtlijnen ontwikkeld voor het rapporteren van biomarkerstudies. Meerdere toekomst perspectieven voor de ontwikkeling van prognostische en predictieve biomarkers worden besproken.

GISTen worden gekenmerkt door een activerende mutatie in de tyrosinekinasereceptor c-KIT of in de uit plaatjes afkomstige groeifactorreceptor- α . De tyrosinekinaseremmer imatinib blokkeert deze receptoren en remt effectief tumorgroei in de meerderheid van de GIST patiënten. Echter, ongeveer 15% van de patiënten heeft een primair imatinib-resistente tumor, gedefinieerd als progressieve ziekte op de eerste computed tomografie (CT) evaluatie. In hoofdstuk 3 onderzochten wij in 36 opeenvolgende patiënten met

gemetastaseerde of vergevorderde GIST of een vroege verandering in tumor ^{18}F -FDG opname primaire imatinib resistentie voorspelt. Patiënten ondergingen ^{18}F -FDG PET scans voor en 1 week na start van imatinib. De relatie tussen vroege metabole ^{18}F -FDG PET respons (geclassificeerd volgens de richtlijnen van de Europese organisatie voor onderzoek en behandeling van kanker) en CT-respons na 2 maanden behandeling (geclassificeerd volgens de respons evaluatie criteria voor solide tumoren (RECIST)) versie 1.0 en de Choi criteria werd onderzocht. In de 30 evalueerbare patiënten voor ^{18}F -FDG PET respons, nam het gemiddelde van de maximale gestandaardiseerde opname-activiteit (gemiddelde SUV_{max}) af van 7,4 (standaard deviatie (SD) 3,8, spreiding 2,2 – 18,4) tot 3,0 (SD 2,1, spreiding 0,1 – 11,8) na 1 week imatinib behandeling ($P < 0.001$). Zesentwintig patiënten hadden een metabolerespans en 4 hadden metabool stabiele ziekte. ^{18}F -FDG PET respons had een hoge positief voorspellende waarde voor klinisch voordeel van de behandeling (combinatie van complete respons, partiële respons en stabiele ziekte) volgens RECIST: 92% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 75-99%) en de Choi criteria: 95% (95% BI 76 – 100%). Echter, het foutnegatieve percentage was respectievelijk 11% (95% BI 2 – 30%) en 9% (95% BI 1 – 30%). Aangezien de vooraf kans op klinisch voordeel van de behandeling 85% bedraagt, voegt de vroege beoordeling van de metabole respons geen predictieve waarde toe. Dus alhoewel ^{18}F -FDG PET respons een hoge positief voorspellende waarde heeft voor klinische baat bij imatinib, is het niet geschikt om primaire imatinib resistentie te voorspellen. Imatinib is een zeer effectieve behandeling voor GIST en zou bij gevorderde ziekte voortgezet moeten worden tot er overtuigend klinisch en/of radiologisch bewijs is van ziekteprogressie, of onacceptabele toxiciteit.

In **hoofdstuk 4** onderzochten wij de mogelijkheid van de nieuwe PET tracer ^{89}Zr -ranibizumab die bindt aan de vasculaire endotheliale groei factor (VEGF), om dynamische angiogene veranderingen af te beelden in muizen modellen met humane tumoren na behandeling met sunitinib. Ranibizumab is een monoklonaalantilichaamfragment afgeleid van bevacizumab. Het heeft een hogere affiniteit voor alle oplosbare en matrix gebonden humane VEGF-A varianten en laat sneller herhalen van scans toe aangezien de halfwaardetijd in de muis maar 2 tot 6 uur bedraagt. Het effect van behandeling en stoppen van behandeling met sunitinib op het suikermetabolisme en op de perfusie van de tumoren werd onderzocht met ^{18}F -FDG PET en ^{15}O -water PET. De resultaten van afbeeldend onderzoek werden vergeleken met tumorgroei, plasma VEGF-spiegels en immunohistochemische analyses. In tegenstelling tot ^{18}F -FDG PET en ^{15}O -water PET liet ^{89}Zr -ranibizumab PET dynamische veranderingen tijdens sunitinib behandeling zien met een sterke afname van activiteitsstapeling in het binnenste gedeelte van de tumor en slechts een minimale reductie van activiteitsstapeling aan de rand van de tumor, met een uitgesproken rebound effect na staken van sunitinib. De bevindingen met ^{89}Zr -ranibizumab PET kwamen overeen met tumorgroei en met immunohistochemische vasculaire- en tumormarkers. Concluderend is het met ^{89}Zr -ranibizumab PET mogelijk om *in vivo* op een niet-invasieve wijze de mate van VEGF-expressie af te beelden en te kwantificeren.

In **hoofdstuk 5-7** hebben we deze benadering naar de kliniek vertaald en in kleine haalbaarheidsstudies de potentiële mogelijkheden van ^{89}Zr -bevacizumab PET onderzocht als

prognostische biomarker bij VHL patiënten en als predictieve biomarker voor doelgerichte therapie bij patiënten met niercelcarcinoom en neuroendocriene tumoren. Patiënten met VHL hebben een hoog risico op het ontstaan van benigne en maligne sterk gevasculariseerde tumoren. Locale productie van VEGF-A wordt verondersteld een belangrijke rol te spelen bij het ontstaan van ziekte manifestaties. In **hoofdstuk 5** wilden we in 22 VHL patiënten vaststellen of VHL-geassocieerde laesies afgebeeld kunnen worden met ^{89}Zr -bevacizumab PET. De secundaire doestelling was om te exploreren of ^{89}Zr -bevacizumab PET progressieve laesies kan onderscheiden van niet-progressieve laesies. Vier dagen voor de PET scan werd 37 MBq ^{89}Zr -bevacizumab geïnjecteerd. De PET scans werden gefuseerd met routine magnetische resonantie imaging (MRI) van het centrale zenuwstelsel en de MRI of CT van de bovenbuik. Voor alle ziekte manifestaties die zichtbaar waren op de PET scan en voor normale organen werd de SUVmax berekend. Progressieve laesies werden gedefinieerd als: nieuwe laesies, laesies die binnen een jaar symptomatisch werden en laesies ≥ 10 mm die $\geq 10\%$ en ≥ 4 mm gegroeid waren op anatomische beeldvorming. ^{89}Zr -bevacizumab PET liet 59 VHL manifestaties zien, 0 – 17 per patiënt, met een gemiddelde SUVmax van 8,5 (spreiding 1,3 – 35,8). Het detectie percentage voor laesies ≥ 10 mm was 30,8%. Zeven additionele hotspots zonder substraat op de anatomische beeldvorming bij aanvang werden gevonden, twee daarvan waren tijdens de follow-up wel zichtbaar op anatomisch afbeeldend onderzoek. Negen van de 25 progressieve laesies waren zichtbaar op de PET scan (SUVmax 0,9 – 8,9). Detectie percentage noch SUVmax verschilden tussen progressieve en niet-progressieve laesies. Twee patiënten startten behandeling met bevacizumab plus interferon- α . Eén patiënt met intense ^{89}Zr -bevacizumab opname in hemangioblastomen heeft aanhoudend baat bij de behandeling na 27+ maanden therapie, terwijl de andere patiënt met lage ^{89}Zr -bevacizumab opname in niercelcarcinoom binnen twee maanden na het starten van de behandeling overleed aan progressieve ziekte. Concluderend, VHL laesies kunnen worden afgebeeld met ^{89}Zr -bevacizumab PET met opvallende heterogeniteit in traceraccumulatie. ^{89}Zr -bevacizumab PET voorspelde niet welke laesies binnen 12 maanden progressief waren, maar zou geschikt kunnen zijn voor het selecteren van patiënten voor behandeling met bevacizumab.

In **hoofdstuk 5A** beschrijven we het effect van bevacizumabbehandeling bij een 55-jarige patiënt met hereditaire hemorrhagische telangiectasie, met zeer ernstige pijn en frequente episodes van pancreatitis ten gevolge van vaatmalformaties in het pancreas. Een ^{111}In -bevacizumab “single photon emission computed tomography” (SPECT) liet verhoogde tracer opname in de arterioveneuze malformaties zien. Bevacizumabbehandeling werd gestart in een dosering van 5,0 mg per kilogram lichaamsgewicht eens per twee weken. Bloedneuzen bleven direct achterwege, de karakteristieke vasculaire huidmanifestaties werden minder prominent en de frequentie en de ernst van pancreatitis nam af. Na vijf maanden werd de dosis opgehoogd naar 7,5 mg per kilogram per twee weken. Daarna kon de morfine en de sondevoeding worden gestaakt en kon de patiënt weer aan het werk. De CT scan liet geen volume verandering van de vaatmalformatie zien. Na één jaar behandeling had de patiënt aanhoudend baat ten aanzien van de frequentie en de ernst van pancreatitis.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we in patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom de tumor opname van ^{89}Zr -bevacizumab voor en tijdens behandeling met angiogeneseremmers als een potentieel predictieve marker voor effectiviteit van de behandeling. Patiënten ondergingen ^{89}Zr -bevacizumab PET scans bij start en 2 en 6 weken na start van de behandeling. De behandeling bestond uit bevacizumab 10 mg/kg elke twee weken met interferon- α 3 tot 9 miljoen eenheden drie keer per week, of sunitinib 50 mg dagelijks gedurende 4 van elke 6 weken. Opname in de tumor werd vergeleken met plasma VEGF-A spiegels en tijd tot ziekte progressie. ^{89}Zr -bevacizumab PET liet 125 tumorlaesies zien in 22 patiënten. De mediane SUVmax was 6,9 (spreiding 2,3 – 46,9), variërend van 3,8 (spreiding 2,7 – 15,4) tot 36,3 (spreiding 25,7 – 46,9) tussen patiënten. Bevacizumab/interferon- α behandeling verlaagde SUVmax met 47,0% ($P < 0,0001$) na 2 weken en met nog eens 9,7% ($P = 0,015$) na 6 weken. Sunitinib ($n = 11$) verlaagde SUVmax met 14,3% na 2 weken ($P = 0,006$), maar na 6 weken was SUVmax 72,6% ($P < 0,0001$) hoger dan voor start van de behandeling. SUVmax was niet gerelateerd aan plasma VEGF-A bij start, en 2 weken en 6 weken na start van de behandeling. Een gemiddelde tumor SUVmax $> 10,0$ in de 3 meest intense laesies correspondeerde met langere tijd tot ziekteprogressie (89,7 versus 23,0 weken, hazard ratio 0,22, 95% BI 0,05 – 1,00). Concluderend kan worden gesteld dat er intense ^{89}Zr -bevacizumab-opname in tumorlaesies werd aangetoond bij patiënten met niercelcarcinoom, met opvallende heterogeniteit zowel tussen als binnen patiënten. Behandeling met bevacizumab/interferon- α leidde tot sterke afname van tumor opname terwijl sunitinib een beperkte afname liet zien met een rebound na 2 sunitinib vrije weken. Een hoge tumor SUVmax bij start was geassocieerd met langere tijd tot ziekte progressie.

De orale mTOR-remmer everolimus verlengt progressievrije overleving bij patiënten met vergevorderde neuroendocriene tumoren. Momenteel zijn er geen biomarkers beschikbaar waarmee patiënten geselecteerd kunnen worden die profiteren van een behandeling met everolimus. Everolimus kan VEGF-A productie door tumorcellen afremmen. Daarom zou ^{89}Zr -bevacizumab PET geschikt kunnen zijn om al in een vroeg stadium het effect van de behandeling uit te lezen. In **hoofdstuk 7** hadden wij ons tot doel gesteld het effect van everolimusbehandeling op tumoropname van ^{89}Zr -bevacizumab te onderzoeken in patiënten met een gevorderde goed gedifferentieerde neuroendocriene tumor. ^{89}Zr -bevacizumab PET scans werden gedaan voor start, na 2 weken en na 12 weken behandeling met everolimus. ^{89}Zr -bevacizumab opname werd gekwantificeerd met SUVmax. Op de CT scan na 3 maanden behandeling werd tumorrespons volgens RECIST versie 1.1 en het percentage verandering van de som van de diameters van de targetlaesies bepaald. In 4 van de 14 patiënten die in de studie werden geïnccludeerd waren geen tumorlaesies te zien op de PET scan. In de overgebleven patiënten was 19% van de tumor laesies ≥ 1 cm op de routine CT scan voor start van de behandeling, zichtbaar op de PET scan. Mediane tumor SUVmax nam af met 7% na 2 weken behandeling met everolimus ($P = 0,09$) en met 35% na 12 weken behandeling ($P < 0,001$). Delta SUVmax na 2 en na 12 weken behandeling was gecorreleerd met het percentage verandering van de som van de targetlaesies op de CT scan na 6 maanden behandeling ($r^2 = 0,51$, $P < 0,05$ respectievelijk $r^2 = 0,61$, $P < 0,01$). Concluderend, laat deze studie variabele tumoropname van ^{89}Zr -bevacizumab zien bij

patiënten met ver gevorderde neuroendocriene tumoren voor start, en afname van tumor ^{89}Zr -bevacizumab opname tijdens behandeling met everolimus.

Moleculaire beeldvorming met PET heeft de potentie om inzicht verschaffen in de beschikbaarheid van een behandeltarget, maar ook van de distributie van een medicament in tumoren en in gezonde organen. Daarnaast kan moleculaire beeldvorming biologische veranderingen zichtbaar maken die optreden na het starten van systemische therapie. Deze informatie zou gebruikt kunnen worden om patiënten te selecteren die baat hebben van een doelgerichte behandeling. Een andere strategie om dat doel te bereiken is analyse van tumor karakteristieken die een respons voorspellen in een biopt. Door de grote heterogeniteit tussen tumorlaesies binnen een patiënt is de representativiteit van een biopt niet goed in te schatten. Moleculaire beeldvorming en technieken voor het analyseren van tumorbiopten zouden elkaar hierbij uitstekend kunnen aanvullen in toekomstige studies. Een nieuwe ontwikkeling is de analyse van circulerend tumor DNA. Dit is genetisch materiaal dat zich vrij in de bloedbaan bevindt en dat herkend kan worden als afkomstig uit tumorcellen. Mutatie analyse op dit DNA lijkt informatie te kunnen geven over genetische veranderingen die in de tijd optreden in tumorcellen. Ook voor deze nieuwe techniek is niet duidelijk hoe representatief het circulerend DNA is voor alle tumorlokalisaties van een patiënt. Combinatie van een biopt, moleculaire beeldvorming en seriële mutatie analyse op circulerend tumor DNA zou in kleine studies heel veel informatie kunnen verschaffen die geïndividualiseerde behandeling van patiënten met kanker een stap dichterbij zou kunnen brengen.